



VolREthics

Protecting and empowering
healthy volunteers



www.inserm.fr/en/ethics/volrethics/

Carta mondiale per la protezione dei volontari sani nelle sperimentazioni cliniche

Giugno 2024

15 DIRITTI DEI VOLONTARI SANI NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Per essere protetti dai rischi di danni e dallo sfruttamento, i volontari sani hanno diritto a:

1. Leggi e regolamenti che li tutelino come partecipanti alla ricerca,
2. Garanzie che la propria partecipazione alla ricerca sia eticamente e scientificamente giustificata,
3. Adeguata considerazione dei propri interessi durante tutta la durata dello studio,
4. Trasparenza sulle sperimentazioni cliniche in cui sono coinvolti,
5. Adeguata valutazione etica della ricerca,
6. Adeguata supervisione del sito della sperimentazione clinica e dello sperimentatore,
7. Protezione dai danni fisici,
8. Considerazione adeguata del proprio benessere,
9. Protezione adeguata da potenziali danni a lungo termine,
10. Protezione dai rischi di eccessiva partecipazione alle sperimentazioni cliniche (*over-volunteering*),
11. Reclutamento attraverso procedure eque e rispettose,
12. Informazioni appropriate sullo studio per poter prestare un valido consenso informato,
13. Equo compenso economico per la partecipazione,
14. Indennizzo per lesioni conseguenti alla sperimentazione,
15. Procedure adeguate a garantire la riservatezza delle segnalazioni.

La protezione dei volontari sani dai rischi di danni e di sfruttamento

PREMESSA

I volontari sani contribuiscono al progresso della scienza e della medicina partecipando a studi clinici e il loro ruolo è consolidato nelle fasi iniziali della sperimentazione dei medicinali e negli studi di farmacocinetica. Oltre a tale ruolo ben conosciuto, i volontari sani sono coinvolti anche in altri campi di ricerca: in tutte le fasi dello sviluppo di medicinali, delle sperimentazioni dell'efficacia dei vaccini e dello sviluppo di dispositivi medici, nonché come soggetti del gruppo di controllo in molti tipi di studi; nelle ricerche in ambito nutrizionale; negli studi epidemiologici; negli studi di scienze sociali, comportamentali ed economiche; nel *biobanking* di ricerca; negli studi di esposizione ambientale, ecc. Le ragioni del coinvolgimento dei partecipanti sani, i rischi e i benefici a cui sono esposti, e le questioni etiche relative ad ambiti di ricerca così diversi sono aspetti troppo eterogenei per essere affrontati in un'unica Carta.

FINALITA'

Pur riconoscendo la varietà di situazioni in cui i soggetti sani partecipano alla ricerca, **la presente Carta si concentra sui volontari sani coinvolti in sperimentazioni cliniche interventistiche di medicinali, in cui non vi è alcun potenziale beneficio diretto per la salute dei soggetti coinvolti.** È stata adottata questa impostazione perché si tratta degli studi che più di frequente comportano per i volontari sani **elevati rischi di danni, di sfruttamento e di compromissione del loro benessere.**

Sono esclusi gli studi interventistici in cui i partecipanti possono ragionevolmente aspettarsi benefici per la salute, come gli studi clinici preventivi sui vaccini. Anche gli studi non interventistici sono esclusi dall'ambito di questa Carta, perché i rischi legati alla partecipazione di volontari sani sono meno marcati.

MOTIVAZIONE DELLA CARTA

I 15 diritti che spettano ai volontari sani devono trovare applicazione a livello mondiale. Come guida per raggiungere questo risultato, la presente Carta esplicita i diritti dei volontari sani in forma di articoli e descrive i principi chiave alla base di ciascun diritto. Tali principi vanno rispettati nel loro complesso, anche se nella pratica la modalità di attuazione può variare da Paese a Paese o da un contesto di ricerca all'altro. Pertanto, ciascuno dei 15 articoli propone modi di superare le lacune a livello etico e gli eventuali rischi per i volontari sani, come base per ulteriori sviluppi da parte di *policy-makers* e decisori. Questa Carta è stata predisposta partendo dalla constatazione che pochissimi Paesi hanno normative specifiche per la protezione dei volontari sani come partecipanti alla ricerca clinica. Per esempio, solo Francia, Regno Unito e Malesia hanno implementato registri nazionali dei partecipanti per prevenire l'eccessiva partecipazione alle sperimentazioni cliniche (*over-volunteering*). Inoltre, i documenti etici a livello internazionale, come la Dichiarazione di Helsinki, le norme di Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice, ICH-GCP) e le linee guida del CIOMS, riguardano la protezione di tutti i partecipanti alla sperimentazione, pazienti e volontari sani; molti di questi

documenti non includono gli aspetti etici specifici delle sperimentazioni che coinvolgono volontari sani. Senza nulla togliere alla rilevanza di tali linee guida, fondamentali per la definizione dei principi etici per la protezione dei partecipanti alla ricerca, restano lacune nella protezione dei volontari sani.

In particolare, a differenza dei pazienti, i volontari sani

- non possono aspettarsi benefici diretti per la salute dalla partecipazione a studi clinici interventistici e, poiché sono sani, qualsiasi rischio di danno comporta un rapporto beneficio/rischio molto diverso da quello dei pazienti;
- partecipano a studi condotti solitamente in strutture di ricerca residenziali con regole e protocolli rigorosi che limitano radicalmente le normali routine e possono compromettere il benessere; e
- sono motivati a partecipare a questo tipo di ricerca principalmente per la prospettiva di un compenso economico, con il conseguente rischio di essere sfruttati se si trovano in situazioni di vulnerabilità economica.

CONTRIBUTO DELLA CARTA ALLE LINEE GUIDA ETICHE

*La presente Carta assume come punto di partenza le linee di indirizzo esistenti a livello mondiale in materia di protezione dei partecipanti alla ricerca clinica. Pertanto, le raccomandazioni qui delineate **intendono integrare, e non sostituire, tali linee guida.** Garantire sperimentazioni cliniche sicure ed etiche è essenziale per la validità e l'integrità della ricerca e per garantirne il valore sociale, mentre le azioni che minano questo approccio possono portare a pratiche non etiche e a risultati non affidabili. Sulla base di queste considerazioni, la presente Carta è organizzata in tre sezioni:*

1. **Le basi della protezione dei volontari sani tramite norme specifiche,** l'adozione di un nuovo quadro etico per il loro coinvolgimento nella ricerca, la considerazione dei loro interessi durante l'intero percorso di ricerca e la trasparenza sulle sperimentazioni cliniche a cui partecipano volontari sani;
2. **La protezione dei volontari sani dai danni fisici e non fisici** per l'intera durata della sperimentazione clinica, tramite ulteriori procedure di valutazione etica della ricerca e prestando attenzione alla loro sicurezza e al loro benessere;
3. **La protezione dei volontari sani dallo sfruttamento** quando possono trovarsi in situazioni di vulnerabilità, migliorando le procedure di reclutamento e di consenso, offrendo un compenso equo per la partecipazione, fornendo un risarcimento al termine dello studio in caso di danno conseguente alla partecipazione alla sperimentazione e rispondendo alle preoccupazioni che possono avere i volontari sani.

Non sono incluse nella presente Carta le disposizioni che si applicano a tutti i partecipanti agli studi clinici e che sono contenute nelle linee guida e nei regolamenti esistenti, come le garanzie di riservatezza dei dati, la restituzione dei risultati della ricerca ai partecipanti o la gestione dei risultati incidentali, in quanto la presente Carta si concentra sull'identificazione di ulteriori protezioni necessarie per i volontari sani. Non è raro che le diverse linee guida o carte trattino principi etici simili, soprattutto quando si tratta di principi fondamentali. La ripetizione di alcuni principi in questa Carta non supera le altre linee guida, bensì sottolinea l'importanza di tali principi a garanzia della sicurezza, del benessere e dei diritti dei volontari sani. Tale ripetizione può servire a enfatizzare l'importanza di tali principi e chiarendoli ulteriormente e rafforzandoli con riferimento al contesto delle sperimentazioni cliniche su volontari sani.

OBIETTIVI

Dato che sono pochissimi i Paesi in cui esistono norme specifiche riguardo ai rischi a cui possono essere esposti i volontari sani che partecipano a studi clinici interventistici, questa Carta ha come obiettivo principale quello di aumentare la consapevolezza globale di tali rischi e delle possibili implicazioni per i percorsi di ricerca biomedica. La Carta inoltre ha lo scopo di informare e supportare i volontari sani affinché possano difendere meglio la propria tutela e il proprio benessere. Infine, la Carta intende incoraggiare i Paesi ad adottare disposizioni specifiche per tutelare i volontari sani.

DESTINATARI DELLA CARTA

Le raccomandazioni contenute in questa Carta sono destinate principalmente ai *policy-makers* e ai decisori preposti alla tutela della salute delle persone nella regolamentazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. Tuttavia, dato che nella definizione e nell'attuazione di standard etici e rigorosi rivestono un ruolo cruciale anche altri soggetti, come gli sponsor commerciali e accademici, le organizzazioni di ricerca a contratto, i comitati etici, i centri di ricerca, le autorità regolatorie, gli operatori sanitari, e quanti operano nell'*advocacy* dei volontari sani, la presente Carta si rivolge a tutti gli interlocutori potenzialmente coinvolti nella ricerca biomedica. La Carta può essere applicata anche in altri campi di ricerca che coinvolgono volontari sani, in cui potenziali situazioni di vulnerabilità possono esporre i volontari sani a rischi di danni e sfruttamento.

PROCESSO DI REDAZIONE DELLA CARTA

La presente Carta è stata elaborata nell'ambito dell'iniziativa VolREthics (Volunteers in Research and in Ethics), lanciata all'inizio del 2022 dall'Inserm (*Institut national de la santé et de la recherche médicale*, Francia) con il contributo e il sostegno di numerosi partner internazionali. La Carta è il risultato di tre riunioni plenarie internazionali e di cinque incontri regionali (Africa, Asia, Europa, America Latina e Nord America). Una bozza della Carta è stata resa disponibile in febbraio-marzo 2024 per una consultazione pubblica. I commenti ricevuti sono stati resi pubblici sul sito web dell'iniziativa VolREthics e sono stati inclusi nell'ultima versione della Carta il 12 aprile 2024. Il documento è stato discusso durante la terza riunione plenaria tenutasi il 18-19 aprile 2024 a Parigi con partecipanti di tutto il mondo. La presente versione risponde ai commenti ricevuti durante la riunione di Parigi ed è stata ultimata con i commenti ricevuti dalla consultazione di un gruppo internazionale di volontari sani.

La Carta è stata redatta tenendo conto delle esperienze e dei punti di vista dei volontari sani. Tenere in conto le questioni etiche e le cause di possibili danni identificate dai volontari sani è stato fondamentale per garantire l'adeguatezza e la rilevanza del documento finale. Grazie a un dialogo collaborativo e inclusivo, i 15 diritti e il contenuto dei corrispondenti 15 articoli riflettono le esigenze e le aspettative dei volontari sani.

ARTICOLI

I. Le basi della protezione dei volontari sani

Articolo 1: Leggi e regolamenti che tutelano specificamente i volontari sani come partecipanti alla ricerca. In linea con gli standard etici internazionali e con i principi delineati nella presente Carta, i singoli Paesi dovrebbero garantire che le proprie leggi, regolamenti e linee guida che proteggono i partecipanti alla ricerca includano disposizioni specifiche per i volontari sani. Queste disposizioni dovrebbero mitigare efficacemente i rischi di danno e sfruttamento, promuovendo, allo stesso tempo, l'autonomia dei volontari sani a partecipare alla ricerca clinica. Inoltre, le leggi dovrebbero includere misure per prevenire e sanzionare condotte scorrette di ricerca.

Articolo 2: Garanzie affinché la partecipazione di volontari sani alla ricerca sia etica e scientificamente necessaria. I singoli Paesi dovrebbero mettere in atto misure per garantire che il coinvolgimento di volontari sani nella ricerca clinica sia sempre etico e scientificamente necessario. A tal fine, le parti interessate dovrebbero unire gli sforzi per sviluppare e utilizzare metodi innovativi per ridurre il numero di volontari sani coinvolti, perfezionare le metodologie per evitare oneri inutili e sostituire gli studi su volontari sani con metodi alternativi, ove possibile.

Articolo 3: Adeguata rappresentanza di volontari sani durante tutto il processo di ricerca. I singoli Paesi dovrebbero incoraggiare la formazione di gruppi che rappresentino gli interessi dei volontari sani nello sviluppo di leggi, regolamenti e linee guida volte a salvaguardare gli interessi dei volontari sani durante tutto il processo di sperimentazione clinica. Idealmente, questi gruppi dovrebbero includere volontari sani che hanno partecipato in passato o che attualmente partecipano a studi, ma potrebbero essere prese in considerazione anche altre opzioni per garantire che la loro rappresentanza sia sostenibile nel tempo. Le interazioni tra le associazioni che rappresentano volontari sani dovrebbero essere facilitate per combattere le disparità negli standard all'interno dei singoli Paesi e tra i diversi Paesi, in particolare quelle che potrebbero portare all'uso improprio delle popolazioni in contesti a basso reddito e risorse. I siti di sperimentazione clinica e i soggetti coinvolti (ad esempio, sponsor, comitati etici) dovrebbero impegnarsi con questi rappresentanti per migliorare la progettazione e la conduzione di sperimentazioni sui volontari sani.

Articolo 4: Trasparenza sulle sperimentazioni cliniche in cui sono coinvolti volontari sani. Come richiesto per gli studi di fase successiva, tutti i dati, compresi quelli provenienti dai primi studi di Fase I che coinvolgono volontari sani, devono essere resi disponibili al pubblico attraverso i database esistenti, come clinicaltrials.gov, la piattaforma internazionale del registro degli studi clinici dell'OMS, EudraCT (European Union Drug Regulatory Authorities Clinical Trials Database) e CTRI (Clinical Trials Registry – India). Esiste altresì la necessità di un maggiore accesso pubblico ai dati sul numero e sui tipi di sperimentazioni che coinvolgono volontari sani a livello mondiale per consentire ulteriori ricerche in questo campo.

II. La protezione dei volontari sani dai danni

Articolo 5: Adeguata valutazione etica della ricerca. Oltre a seguire le linee guida e gli standard etici esistenti, le autorità regolatorie e i comitati etici coinvolti nella valutazione di sperimentazioni su volontari sani dovrebbero possedere le competenze, la formazione e le risorse necessarie per valutare a fondo la qualità e l'integrità di tali sperimentazioni. I membri dei comitati devono essere in grado di comprendere i rischi specifici delle sperimentazioni su volontari sani e avere conoscenze di come ridurli al minimo. I membri dovrebbero includere almeno un rappresentante degli interessi dei volontari sani che abbia le conoscenze e l'esperienza necessarie per proteggerli dai danni, idealmente sulla base dell'esperienza diretta come volontario sano.

Articolo 6: Adeguata supervisione del sito dello studio e dello sperimentatore. I singoli Paesi dovrebbero stabilire meccanismi di supervisione per garantire che i siti che conducono studi clinici siano adeguatamente attrezzati e dotati di personale formato e qualificato in modo appropriato in grado di assicurare la qualità e l'integrità della ricerca e salvaguardare il benessere dei volontari sani. La supervisione dovrebbe includere ispezioni obbligatorie delle strutture di ricerca e la revisione della qualificazione del personale.

Articolo 7: Protezione da danni fisici. I rischi per i volontari sani dovrebbero essere ridotti al minimo attraverso la progettazione delle sperimentazioni cliniche, che dovrebbero rispettare le più recenti linee guida sulla somministrazione sicura dei medicinali sperimentali e includere solo le procedure mediche scientificamente necessarie per affrontare i quesiti della ricerca. La sicurezza dei volontari dovrebbe essere garantita attraverso il monitoraggio continuo dell'insorgenza di eventi avversi, e l'accesso alle cure mediche acute durante tutta la sperimentazione.

Articolo 8: Adeguata attenzione al benessere dei volontari sani. È necessario dare priorità al benessere dei volontari sani durante gli studi clinici. Le strutture per gli studi clinici devono disporre di spazio sufficiente ed essere progettate in modo da dare priorità alla sicurezza e al benessere dei partecipanti. Ogni volta che lo studio necessita di rigorose condizioni di ricerca, la giustificazione deve essere fornita, esaminata e approvata da un comitato etico. Per mitigare la sensazione di isolamento dei partecipanti, i siti di sperimentazione dovrebbero fornire l'accesso alle tecnologie di comunicazione, nonché ad altri servizi o attività per migliorare il benessere durante il confinamento. Inoltre, i siti dovrebbero formare il proprio personale a trattare i volontari sani con rispetto e a ridurre al minimo i rischi di danni psicologici e altri danni non fisici e ad affrontare prontamente tali danni ogni volta che si verificano.

Articolo 9: Protezione adeguata da potenziali danni a lungo termine. In caso di eventi avversi, i volontari sani devono essere monitorati fino a quando non sono tornati al loro stato di salute di base o fino a quando i cambiamenti a lungo termine o permanenti della loro salute non sono presi in carico con un piano di assistenza appropriato. Le autorità di regolamentazione e gli sponsor dovrebbero implementare un sistema per il monitoraggio a lungo termine degli eventi avversi post-sperimentazione e di assistenza sanitaria per i volontari sani. Questo sistema dovrebbe garantire che tutti gli eventi avversi verificatisi durante lo studio siano stati registrati e risolti entro il periodo stabilito e che siano state fornite cure mediche adeguate.

Articolo 10: Protezione dai rischi di un eccesso di partecipazione a trial clinici (over-volunteering). Prevenire l'eccesso di partecipazione a trial clinici, ovvero il mancato rispetto dei periodi di esclusione (o "washout") tra gli studi, è fondamentale per proteggere i partecipanti e l'integrità degli studi clinici. I singoli Paesi dovrebbero sviluppare e mantenere sistemi obbligatori in tutti i contesti di ricerca clinica per prevenire l'eccesso di partecipazione. Coerentemente con i requisiti nazionali e internazionali sulla privacy sui dati, questi sistemi dovrebbero consentire l'identificazione dei singoli partecipanti per garantire che i volontari sani rispettino i periodi di esclusione tra gli studi. Ove possibile, questi sistemi dovrebbero operare al di là dei confini nazionali.

III. La protezione dei volontari sani dallo sfruttamento

Articolo 11: Reclutamento attraverso procedure eque e rispettose. I singoli Paesi dovrebbero sviluppare misure per garantire che le pratiche di reclutamento per le sperimentazioni su volontari sani aderiscano ai più elevati standard etici, impedendo un'eccessiva enfasi sul compenso economico, un linguaggio fuorviante e altre forme di influenza indebita. È inoltre essenziale evitare di prendere di mira o escludere ingiustamente le popolazioni prive di diritti, tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, gli individui finanziariamente vulnerabili, le comunità emarginate, i senzatetto e i migranti.

Articolo 12: Informazioni appropriate sullo studio per poter prestare un valido consenso informato. Oltre a seguire tutte le linee guida e gli standard etici attuali, i materiali e i processi del consenso informato dovrebbero essere adattati per affrontare le specificità degli studi su volontari sani. Le informazioni sul compenso economico dovrebbero includere dettagli su quando e come verrà effettuato il pagamento, come verrà determinato il risarcimento se lo studio viene interrotto anticipatamente o il partecipante esercita il diritto di ritirarsi dalla ricerca e qualsiasi potenziale rischio economico per i partecipanti (ad esempio, conseguenze dell'imposta sul reddito o idoneità ai servizi sociali). Inoltre, dovrebbero essere fornite informazioni dettagliate sui rischi di non seguire le restrizioni del protocollo, come i requisiti dietetici e le regole sulla frequenza di partecipazione agli studi.

Articolo 13: Equo compenso economico per la partecipazione. Tutti i compensi di volontari sani per la partecipazione alla sperimentazione hanno il potenziale di compromettere i risultati della sperimentazione incentivando l'occultamento di condizioni di salute ed eventi avversi, nonché situazioni di "over-volunteering" per aumentare i guadagni. I singoli Paesi dovrebbero sviluppare linee guida sulla retribuzione per fornire un compenso giusto ed equo in tutti i siti di sperimentazione clinica. Il compenso economico dovrebbe riflettere le esigenze associate a ciascuna sperimentazione ed essere approvato dai comitati di revisione etica. Un compenso insufficiente per i volontari sani ha il potenziale di trarre un vantaggio ingiusto dai volontari a basso reddito. L'erogazione dei compensi deve essere effettuata in modo equo durante la sperimentazione e, quando offerti, i bonus di completamento per incoraggiare le visite ambulatoriali finali dello studio devono essere modesti per evitare di compromettere il diritto dei volontari di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento senza conseguenze negative.

Articolo 14: Indennizzo per lesioni conseguenti alla sperimentazione: i volontari sani dovrebbero essere protetti dal rischio di un aumento del danno economico se subiscono una lesione correlata alla sperimentazione. Poiché i volontari sono sani, è essenziale fornire, quanto meno, un risarcimento sotto forma di cure mediche per eventuali lesioni legate alla ricerca. Come per tutti gli studi clinici, gli sponsor e i centri di ricerca dovrebbero avere un'assicurazione adeguata per coprire tutti i danni causati dalla partecipazione agli studi clinici, dallo screening fino al periodo successivo allo studio, per le lesioni correlate allo studio clinico. Dovrebbe esserci un processo trasparente e facilmente accessibile per i volontari sani che sono danneggiati in una sperimentazione clinica per richiedere cure post-sperimentazione e/o un risarcimento economico. Gli organismi incaricati di giudicare se una lesione è legata a un trial clinico dovrebbero essere indipendenti e senza conflitti di interesse.

Articolo 15: Procedure adeguate a garantire la riservatezza delle segnalazioni. Dovrebbero essere stabilite procedure per consentire ai volontari sani di segnalare eventuali problemi al personale del centro clinico, ai comitati etici o alle autorità regolatorie durante e dopo la sperimentazione clinica, senza timore di conseguenze negative o perdita del diritto al risarcimento economico. I dettagli su come e dove i volontari possono effettuare le proprie segnalazioni dovrebbero essere chiaramente delineati nei moduli di consenso informato. L'identità dei volontari dovrebbe essere riservata, a meno che la loro identità non sia essenziale per risolvere il reclamo, e dovrebbe essere condivisa solo con il loro permesso. I partecipanti devono essere informati dell'esito di eventuali reclami. Devono essere conservata documentazione scritta dei problemi segnalati e delle azioni corrispondenti intraprese.

CONCLUSIONE

Questa Carta mira a promuovere a livello mondiale il riconoscimento dei volontari sani come gruppo meritevole di specifica protezione etica e normativa. Sebbene la Carta si concentri su volontari sani coinvolti in studi clinici interventistici con medicinali in cui non vi è alcun potenziale beneficio diretto per la salute degli individui coinvolti, si ritiene che i principi chiave qui delineati possano essere rilevanti anche per altri tipi di ricerca che coinvolge partecipanti sani nella ricerca sull'essere umano.

Il Comitato Etico dell'Inserm ringrazia per il sostegno delle numerose persone e istituzioni che hanno contribuito alla creazione di questa Carta.

Per ulteriori informazioni: <https://www.inserm.fr/en/ethics/volrethics/>